

СТАНОВИЩЕ

От

Доц. д-р Антония Руменова Кишева, д.м.

Първа Катедра по Вътрешни болести, УС по Кардиология,
Факултет Медицина, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна

Относно: дисертационен труд за присъждане на научна степен „Доктор на науките” в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление

7.1 „Медицина”, научна специалност „Кардиология”

На доц. д-р Владимир Младенов Григоров, д.м., Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести”, Факултет „Медицина”, Медицински университет Плевен

Тема на дисертацията: „Оценка на жизнения миокард като препоръчителен критерий при лечението на пациентите с исхемична болест на сърцето с или без хронична сърдечна недостатъчност“

Със заповед на № 1739/29.06.2022 г. на Ректора на Медицински Университет – Плевен съм избрана за член на научното жури и след негово първо заседание съм определена да изготвя становище за горепосочения дисертационен труд. Представените документи са в съответствие с изискванията на ЗРАС в република България и правилниците на МОН и МУ-Плевен за неговото приложение.

1. Биографични данни и професионално развитие

Доц. д-р Владимир Григоров, д.м. завършва Медицински университет – София през 1989 год., след което започва работа като ординатор във Вътрешно отделение в болницата в гр. Самоков. През 1990 г. е назначен като асистент в Кардиологична клиника в Александровска болница, гр. София. През 1991г. заминава за ЮАР, където работи като лекар-специализант последователно в болница W. Gruywagen, гр. Гермистон (1991-1992), болница Hillbrow, гр. Йоханесбург (1992-1993) и болница „Johannesburg” (1993-1997). През 1994 г. придобива специалност по Вътрешни болести. Продължава професионалния си път в болница „Johannesburg”, ЮАР като лекар-специалист по вътрешни болести от 1997 до 2000г. От 2000 до 2002г. работи като лекар-кардиолог в Болници Jг. Strydom (Helen Joseph) и Johannesburg, ЮАР. През 2001г. придобива специалност Кардиология. От 2002 г. е собственик и ръководител на медицински център „Arwur” и сътрудник в болница „Glynwood”, където работи като практикуващ лекар-кардиолог.

След успешно защитен дисертационен труд на тема „Ротационна коронарна атеректомия с балонна ангиопластика за лечение на комплексни коронарни стенози“ той придобива ОНС „Доктор“ по научна специалност „Кардиология“. През 2008г. получава магистърска степен по Бизнес администрация в University of Witwatersrand, ЮАР. От 2010 г. е доцент по Вътрешни болести в катедра Пропедевтика на вътрешните болести на МУ – Плевен. Специализирал е в Италия, ЮАР и САЩ.

Основните научни интереси на доц. д-р Григоров са в областта на интервенционалната кардиология. Има над 40 научни публикации в български и чуждестранни медицински списания и повече от 50 научни съобщения и доклади, изнесени на национални и международни форуми. Член е на редакционните колегии на научните списания Cardiovascular Journal of South Africa, ЮАР и Cor et Vasa, Чехия.

Доц. д-р Григоров преподава на български, чуждестранни студенти и специализиращи лекари в МУ - Плевен. В гр. Йоханесбург води специализирани курсове за лекари по различни тематики от областта на кардиологията. Участва в авторския колектив на множество учебници по кардиология, издадени през последните 10 години в България.

Владее английски, френски, руски и немски език.

Членува в Български лекарски съюз, Дружество на кардиолозите в България, Българско дружество по интервенционална кардиология, Cardiac Society of Southern Africa и South African College of Medicine.

2. Актуалност на проблема

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) засяга над 110 млн лица в световен мащаб. Значимото засягане на коронарните съдове води до развитие на левокамерна систолна дисфункция, позната като исхемична кардиомиопатия с или без прояви на сърдечна недостатъчност. Влошаването на левокамерната контрактилна функция се причинява от комбинация от цикатрикс с фиброза и области на дисфункционален, но жив миокард. Пациентите с исхемична кардиомиопатия обичайно имат неблагоприятна прогноза. Все още не е напълно изяснена ползата от реваскуларизацията при пациенти със сърдечна недостатъчност и дали инвазивното лечение не допринася за увеличаване на смъртността в дългосрочен план.

Оценката за наличие на витален миокард изглежда подходящ метод за определяне на индивидуалната прогноза и необходимостта от инвазивно изследване и инвазивно лечение. Някои големи проспективни клинични проучвания обаче не успяха категорично да докажат връзката между жизнения миокард и ефекта от реваскуларизацията. Необходими са допълнителни търсения при кои пациенти изследването на реалната исхемия има полза за практиката, дали да се тестват само пациенти с предшестваща коронарна болест или и такива със съмнителна симптоматика без сигурна исхемия. Не е ясно кой от методите – нуклеарен, ядрено-магнитен резонанс, добутаминов стрес-тест или друг вид анализ е по-точен при оценка на исхемията. Важен е въпросът как се отразява намаляването на ненужните коронарни процедури, особено при болни с риск от усложнения.

Тези въпроси насочват научните търсения на доц. Григоров в посока на тяхното изясняване. Предвид клиничната значимост на исхемичната болест на сърцето с или без хронична сърдечна недостатъчност, безспорно има нужда да се оцени ролята на неинвазивната оценка на жизнения миокард като критерий за определяне на терапевтичния подход при тези пациенти.

3. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на доц. д-р Григоров е оформен според изискванията. Той съдържа 214 страници и е онагледен с 21 графики и 53 таблици. Структуриран е добре и съдържа основните части: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси на научния труд, публикации, свързани с темата на дисертационния труд и библиография.

Литературният обзор е написан на 66 страници. Той е изчерпателен и задълбочено изследва ролята на терапевтичния подход при пациенти с коронарна артериална болест, асоциирана с левокамерна дисфункция. Разяснени са метаболитните промени, водещи до промяна в жизнеността на миокарда. Представени са много подробно резултатите от големи проспективни проучвания за ефекта на миокардната реваскуларизация и хирургичната реконструкция на лявата камера върху клиничното протичане и прогнозата при пациенти с ИБС. Отделено е място на клиничната симптоматика като предиктивен фактор. Разгледани са няколко метода за оценка на витален миокард с акцент върху нуклеарното изследване, анализирани са възможностите им, разликите между отделните методи и очакваните резултати. Описани са наличните данни за ролята на неинвазивното изследване на жизнеспособния миокард при определяне на подхода за лечение и прогнозата за възстановяване. Показани са данни за това, какъв е ефектът на реваскуларизацията върху виталния миокард.

На база на направения литературен обзор доц. д-р Григоров дефинира какво е известно по темата на дисертацията и какво не е известно и подлежи на изясняване.

Основната **цел** на научната работа е ясно дефинирана: да се установи кога трябва да се прилага интервенционално или хирургично лечение и кога е за предпочитане лекарствена терапия при пациентите с коронарна патология с или без хронична сърдечна недостатъчност. Поставени са 10 конкретни **задачи**, пряко свързани с постигането на поставената цел.

Разделът „**Материал и методи**“ е представен на 26 страници. Проспективно са изследвани 207 лица. Посочени са критериите за включване. Включени са две групи - пациенти с коронарна болест и пациенти с неустановено заболяване, но с повишен риск и клинични данни за стенокардия. Описани са стъпките на научното изследване. На всички участници е проведено нуклеарно изследване при покой и при възможност след стрес тест. На 157 участника освен нуклеарното изследване е проведена и коронарна ангиография. Подробно са представени използваните методи, изискванията за тяхното прилагане и начините за анализ на получените резултати.

Дефинирани са три групи **резултати** – първоначални при включването на пациентите в проучването, резултати от първично проследяване и от допълнително проследяване. Резултатите са представени таблично и графично.

Някои от най-значимите първоначални резултати са следните:

- По-голяма част от пациентите са лекувани медикаментозно.
- Не се установява линейна зависимост между диабета и коронарната болест. Няма разлика в избора на терапия при пациенти с или без диабет.

- В случаите с направена ангиопластика или байпас 73% от пациентите са със стенокардия (ангина пекторис).
- Малък относителен дял от пациентите с преживян инфаркт са насочени за повторна ангиопластика или за допълнителна байпас хирургия.
- Началната терапия е идентична независимо от ехокардиографската находка.
- Изведени са показателите, изискващи провеждане на нуклеарно изследване като патологичната ангиография и анамнезата за стенокардия
- Количеството ангиографии, направени по диагностични причини, е почти равно с количеството на тези, които са направени при пациенти със сърдечна недостатъчност

От втората група резултати от първично лечение се установява, че:

- Наличието или липсата на инфаркт, както и големината на инфаркта нямат определяща роля за лечението на пациента.
- Решението за интервенция според Syntax-score не е било в корелация с ръководните правила.

При продължителното проследяване анализите показват:

- По-ниска смъртност сред оперираните пациентите за първите 6 месеца, но при малка група.
- При проследяване до 5 години смъртността е по-ниска в групата на фармакотерапия
- Женският пол, напредналата възраст, крайните отклонения в телесното тегло и диабетът предсказват по-висок риск от смърт.
- Смъртността е по-висока при пациенти с намалена левокамерна функция, вкл. определена чрез нуклеарно изследване и при такива с патологично нуклеарно изследване.
- Няма разлика между смъртността между групата, в която е извършено диагностично нуклеарно изследване и групите с „ангина/исхемия“ и със „сърдечна недостатъчност“.
- Фармакотерапията постига почти същият резултат, както при тези без исхемия, установено с ядреното (нуклеарното) изследване, така и при тези с малка исхемия.

Формулирани са 24 извода, които обобщават представените резултати.

Научните приноси са с потвърдителен и оригинален характер. В представеното научно изследване детайлно са изследвани пациенти с доказана ИБС с или без СН и такива с насочваща клинична симптоматика, но все още недоказана ИБС. Получените резултати дават възможност да се дефинират болните, показани за ангиография и ролята на нуклеарното изследване за планиране на последващите диагностични процедури и лечебен подход. Количествената оценка на нивото на исхемия преди инвазивна процедура е разумен подход за спестяване на ненужни процедури на пациента и дава съответно по-добри финансови резултати. Ядрените (нуклеарните) тестове водят до най-добрата оценка при пациенти с левокамерна дисфункция. Изборът на лекарствено лечение намалява периоперативната смъртност сред пациентите с висок риск. Предимството на неинвазивната оценка за витален миокард е и в намаление на усложненията от ангиографията като нефропатия и белодробен оток. Намалява риска

при възрастните пациенти от ненужно подлагане на инвазивна/хирургична процедура. Пациентите с ляв бедрен блок могат да се оценят без ангиография.

Библиографията включва 186 литературни източника, от които 2 на кирилица и 184 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са представени 5 пълнотекстови публикации, 3 от които в реферирани и индексирани списания и 1 глава от учебник. Според предоставена справка след разпечатване на дисертацията са публикувани още 3 пълнотекстови статии по темата.

4. Заключение

Дисертационният труд на доц. д-р Григоров, д.м. засяга актуален диагностичен и терапевтичен проблем в областта на кардиологията. Проучени са достатъчен брой пациенти. Представените по-горе факти показват, че той има оригинален характер и кореспондира с поставените цел и задачи.

Дисертационният труд отговаря на изискванията за придобиване на научна степен „Доктор на науките“, залегнали в ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ – Плевен.

Давам уверено своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да бъде присъдена на доц. д-р Владимир Младенов Григоров, д.м. научната степен „Доктор на науките“ по научна специалност „Кардиология“.

24.09.2022г.

Гр. Варна


.....
доц. д-р Антония Кишева, д.м.нмол/

OPINION

From Assoc. Prof. Antoniya Rumenova Kischeva, MD, PhD

First Department of Internal Medicine, Educational Sector of Cardiology

Medical University "Prf. Dr Paraskev Stoyanov" – Varna

Regarding: Dissertation for the award of the scientific degree "Doctor of Science" in the field of higher education 7. Health and Sports, professional field 7.1. Medicine, scientific speciality Cardiology

Of Assoc. Prof. Dr Vladimir Mladenov Grigorov, MD, PhD, Department of Propaedeutics, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

Dissertation title: Assessment of viable myocardium as a recommended criteria in the management of patients with ischaemic heart disease with or without chronic heart failure

By Order No. 1739/29. 06. 2022 of the Rector of the Medical University - Pleven I have been elected as a member of the scientific jury and after its first meeting I have been appointed to prepare an opinion for the above dissertation. The presented documents correspond to the requirements of the Law for the Development of the Academic Staff in Bulgaria and the Regulations of the Ministry of Education and Science and Medical University of Pleven for its implementation.

1. Biographical data and professional development

Assoc. Prof. Dr. Vladimir Grigorov, MD, PhD graduated from the Medical University - Sofia in 1989, after which he started working as a resident in the Internal Medicine Department at the hospital in Samokov. In 1990, he was appointed as an Assistant Prof. in the Cardiology Clinic at the Alexandrovska Hospital, Sofia. In 1991 went to South Africa, where he worked as a cardiologist in training successively at the W. Gruywagen Hospital, Germiston (1991-1992), South Africa, Hillbrow Hospital, Johannesburg (1992-1993) and Johannesburg Hospital (1993-1997). In 1994 he obtained a specialty in Internal Medicine. He continued his professional career at Johannesburg Hospital, South Africa as an internal medicine specialist from 1997 to 2000. From 2000 to 2002 works as a cardiologist at Jg. Strydom (Helen Joseph) Hospital and Johannesburg Hospital, South Africa. In 2001 acquired a specialty in Cardiology. Since 2002, he has been the owner and manager of Arwyp Medical Center and an associate at Glynnwood Hospital, where he works as a practicing cardiologist.

After successfully defending his dissertation on "Rotational coronary atherectomy with balloon angioplasty for the treatment of complex coronary stenosis", he obtained the degree of Doctor of Science in Cardiology. In 2008 obtained a Master of Business Administration from the University of Witwatersrand, South Africa. Since 2010 he is Associate Professor of Internal Medicine at the Department of Internal Medicine of Medical University - Pleven. He has specialised in Italy, South Africa and the USA.

The main scientific interests of Assoc. Prof. Dr. Grigorov are in the field of interventional cardiology. He has more than 40 scientific publications in Bulgarian and foreign medical journals

and more than 50 scientific communications and papers presented at national and international forums. He is a member of the editorial boards of the scientific journals Cardiovascular Journal of South Africa, South Africa and Cor et Vasa, Czech Republic.

Assoc. Prof. Dr. Grigorov teaches Bulgarian, foreign students and specialized doctors at Medical University - Pleven. In the town of Johannesburg runs courses for doctors on various topics in the field of cardiology. He is a member of the author collective of numerous textbooks on cardiology published in the last 10 years in Bulgaria.

He speaks English, French, Russian and German.

Assoc. Prof. Dr. Grigorov is a member of the Bulgarian Medical Association, the Society of Cardiologists in Bulgaria, the Bulgarian Society of Interventional Cardiology, the Cardiac Society of Southern Africa and the South African College of Medicine.

2. Relevance of the problem

Coronary heart disease affects over 110 million people worldwide. Significant involvement of coronary vessels leads to the development of left ventricular systolic dysfunction, known as ischemic cardiomyopathy with or without manifestations of heart failure. Deterioration of left ventricular contractile function is caused by a combination of cicatrix with fibrosis and areas of dysfunctional but viable myocardium. Patients with ischemic cardiomyopathy usually have an unfavorable prognosis. The benefit of revascularisation in patients with heart failure and the contribution of invasive treatment to increased long-term mortality are still not fully understood.

Evaluation for the presence of vital myocardium appears to be an appropriate method for determining individual prognosis and the need for invasive testing and invasive treatment. However, some large prospective clinical trials have failed to definitively prove the relationship between viable myocardium and the effect of revascularization. Further searches are needed to determine in which patients testing for actual ischemia is of value to the practice, whether to test only patients with prior coronary disease or also those with suspicious symptoms without certain ischemia. It is not clear which of the methods - nuclear, magnetic resonance, dobutamine stress test or other type of analysis is more accurate in assessing ischemia. An important question is how the reduction of unnecessary coronary procedures affects patients, especially those at risk of complications.

These questions direct the scientific search of Assoc. Prof. Dr Grigorov in the direction of their clarification. Given the clinical significance of ischaemic heart disease with or without chronic heart failure, there is undoubtedly a need to assess the role of non-invasive assessment of viable myocardium as a criteria for determining the therapeutic approach in these patients.

3. Structure of the dissertation

The dissertation of Assoc. Prof. Dr. Grigorov is structured as required. It contains 214 pages and is illustrated with 21 graphs and 53 tables. It is well structured and contains the main parts: introduction, literature review, aim and objectives, material and methods, results, discussion, conclusions, contributions of the scientific work, publications related to the topic of the dissertation and bibliography.

The **literature review** is written in 66 pages. It is comprehensive and thoroughly explores the role of therapeutic approach in patients with CAD associated with left ventricular dysfunction. Metabolic changes leading to altered myocardial viability are elucidated. The results of large prospective studies on the effect of myocardial revascularization and left ventricular surgical

reconstruction on the clinical course and prognosis of patients with CHD are presented in great detail. Clinical symptomatology as a predictive factor is discussed. Several methods for the assessment of myocardial vitals are reviewed with an emphasis on nuclear imaging; their capabilities, differences between the methods, and expected results are analyzed. The available evidence on the role of noninvasive viable myocardium testing in determining treatment approach and prognosis for recovery is described. Data are shown on what the effect of revascularization is on the viable myocardium.

Based on the literature review, Assoc. Prof. Dr. Grigorov defines what is known about the dissertation topic and what is not known and needs to be clarified.

The main **objective** of the research work is clearly defined: to establish when interventional or surgical treatment should be applied and when drug therapy is preferable in patients with coronary pathology with or without chronic heart failure. There are 10 specific **tasks** directly related to the achievement of the objective.

The "**Material and Methods**" section is presented on 26 pages. 207 individuals were prospectively studied. The inclusion criteria are listed. Two groups were included - patients with coronary disease and patients with undetermined disease but with increased risk and clinical evidence of angina. The steps of the research are described. All participants underwent nuclear testing at rest and post-stress testing when possible. Coronary angiography was performed on 157 participants in addition to nuclear imaging. The methods used, the requirements for their application and the ways to analyze the results obtained are presented in detail.

Three groups of outcomes were defined: initial outcomes at study inclusion, primary follow-up outcomes, and long term follow-up outcomes. The results are presented tabularly and graphically.

Some of the most significant initial results are as follows:

- The majority of patients were treated medically.
- There is no linear relationship between diabetes and coronary disease. There is no difference in the choice of therapy in patients with or without diabetes.
- In cases with angioplasty or bypass, 73% of patients had angina pectoris.
- A small relative proportion of patients with survived infarction are referred for repeat angioplasty or additional bypass surgery.
- Initial therapy is identical regardless of echocardiographic findings.
- Indicators requiring nuclear testing such as pathologic angiography and history of angina are highlighted
- The amount of angiographies performed for diagnostic reasons is almost equal to the amount of those performed in patients with heart failure

The second group of primary treatment outcomes found that:

- The presence or absence of infarction, as well as the size of the infarct, do not have a determining role in the patient's treatment.
- The intervention decision according to Syntax-score was not correlated with the guidelines.

At long-term follow-up, analyses showed:

- Lower mortality among operated patients for the first 6 months, but in a small group.
- At follow-up up to 5 years, mortality was lower in the pharmacotherapy group
- Female sex, advanced age, extreme deviations in body weight and diabetes predict a higher risk of death.
- Mortality is higher in patients with reduced left ventricular function, incl. determined by nuclear

testing and in those with pathological nuclear testing.

- There was no difference in mortality between the group in which diagnostic nuclear testing was performed and the "angina/ischemia" and "heart failure" groups.

- Pharmacotherapy achieves almost the same result in those without ischemia, as detected by nuclear (nuclear) scan, as in those with minor ischemia.

Twenty-four conclusions are formulated to summarize the presented results.

The scientific contributions are confirmatory and original. In the presented study, patients with proven CHD with or without heart failure and those with suspectable clinical symptomatology but not yet proven CHD were studied in detail. The obtained results allow to define the patients indicated for angiogram and the role of nuclear imaging in planning the subsequent diagnostic procedures and treatment approach. Quantifying the level of ischemia prior to an invasive procedure is a reasonable approach to saving the patient unnecessary procedures and yields correspondingly better financial outcomes. Nuclear testing leads to the best assessment in patients with left ventricular dysfunction. Choice of drug treatment reduces perioperative mortality among high-risk patients. The advantage of noninvasive evaluation for myocardial viability is also a reduction in complications of angiography such as nephropathy and pulmonary edema. It reduces the risk of unnecessary invasive/surgical procedure in elderly patients. Patients with left bundle block can be evaluated without angiography.

The bibliography includes 186 references, of which 2 in Cyrillic and 184 in Latin.

Five full-text publications have been submitted in connection with the dissertation, 3 of them in refereed and indexed journals and 1 chapter from a textbook. According to a reference provided, 3 more full-text articles on the topic have been published since the dissertation was printed.

4. Conclusion

The dissertation of Assoc. Prof. Dr. Grigorov, MD addresses a current diagnostic and therapeutic problem in the field of cardiology. A sufficient number of patients were studied. The facts presented above show that it has an original character and corresponds to the stated aim and objectives.

The dissertation meets the requirements for obtaining the degree of Doctor of Science, as stipulated in the Regulations on Academic Staff Development in Medical University - Pleven. I confidently give my positive evaluation and recommend to the esteemed members of the scientific jury to award the Assoc. Prof. Dr. Vladimir Mladenov Grigorov, MD PhD the scientific degree "Doctor of Sciences" in the scientific specialty "Cardiology".

24.09.2022

Varna


.....
Assoc. Prof. Dr Antoniya Kischeva, MD, PhD